

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164310 B

Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0398/91

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/44

(22) Indleveringsdag: 06 mar 1991

(24) Løbedag: 28 aug 1985

(41) Alm. tilgængelig: 06 mar 1991

(44) Fremlagt: 09 jun 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 3914/85

(30) Prioritet: 29 aug 1984 CH 4132/84 05 jun 1985 CH 2404/85

(71) Ansøger: *F. Hoffmann-La Roche AG; Grenzacherstrasse 124-184; CH-4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Rene *Imhof; CH, Emilio *Kyburz; CH

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) N-(2-Aminoethyl)-pyridin-2-carboxamid og farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte deraf til anvendelse som terapeutisk virksomme stoffer samt lægemidler indeholdende disse forbindelser

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

398-91

Forbindelsen N-(2-aminoethyl)-pyridin-2-carboxamid og dennes farmaceutisk acceptable syreadditionssalte kan anvendes som de virksomme bestanddele i lægemidler, især antidepressiva og anti-Parkinsonmidler.

DK 164310 B

Den foreliggende opfindelse angår forbindelsen N-(2-aminoethyl)-pyridin-2-carboxamid og dennes farmaceutisk acceptable syreadditionssalte til anvendelse som terapeutisk virksomme stoffer, især som antidepressive midler eller
5 anti-Parkinsonmidler.

Det har overraskende vist sig, at denne forbindelse og dens syreadditionssalte ved ringe toksicitet har interessante og terapeutisk anvendelige farmakodynamiske egenskaber. I dyreforsøg har det nemlig kunnet påvises, at de ovennævnte
10 forbindelser har monoaminoxidase (MAO)-hæmmende egenskaber.

Den foreliggende opfindelse angår endvidere lægemidler indeholdende den ovennævnte forbindelse eller et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt deraf sammen med et terapeutisk indifferent tilsætningsstof, idet disse lægemidler kan an-
15 vendes ved bekæmpelsen eller forebyggelsen af sygdomme eller ved forbedring af sundheden, især ved bekæmpelsen eller forebyggelsen af depressive tilstande og parkinsonisme.

I Acta Polon. Pharm., 39, 41 (1982) er forbindelsen N-(2-aminoethyl)-pyridin-2-carboxamid beskrevet uden an-
20 givelse af nogen biologisk virkning.

Udtrykket "farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte" omfatter salte med uorganiske og organiske syrer, f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre, salpetersyre, svovlsyre, phosphorsyre, citronsyre, myresyre, maleinsyre, eddikesyre,
25 ravsyre, vinsyre, methansulfonsyre og p-toluensulfonsyre. Sådanne salte kan med henblik på teknikken stadi og af hensyn til arten af den forbindelse, der skal omdannes til et salt, uden videre fremstilles af en hvilken som helst fagmand.

30 Den ovennævnte forbindelse og dens farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte har - som allerede nævnt ovenfor - monoaminoxidase (MAO)-hæmmende aktivitet. På grund af denne aktivitet kan disse forbindelser anvendes til behandling af depressive tilstande og parkinsonisme.

35 Den MAO-hæmmende aktivitet af den her omhandlede forbindelse, N-(2-aminoethyl)-pyridin-2-carboxamid, kan be-

stemmes under anvendelse af standardmetoder. Således får rotter indgivet forsøgspræparatet p.o. To timer efter dræbes dyrene, og den MAO-hæmmende aktivitet måles i homogenater af hjernen ifølge den i Biochem. Pharmacol. 12, 1439-1441 (1963) beskrevne metode, men under anvendelse af phenethylamin ($2 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l $^{-1}$) i stedet for tyramin som substrat. For den ovennævnte forbindelse i form af dihydrochloridet fås der en ED₅₀-værdi på 1,7 μ mol pr. kg (p.o. til rotter) og en LD₅₀-værdi på >4000 mg pr. kg (p.o. til mus).

10 Den her omhandlede forbindelse og dens farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte kan anvendes som lægemidler, f.eks. i form af farmaceutiske præparater. De farmaceutiske præparater kan anvendes oralt, f.eks. i form af tabletter, laktabletter, dragées, hård- og blødgelatinekapsler, opløsninger, emulsioner eller suspensioner. Anvendelsen kan dog også ske rektalt, f.eks. i form af suppositorier, eller parenteralt, f.eks. i form af injektionsopløsninger.

Til fremstilling af tabletter, laktabletter, dragées og hårdgelatine-kapsler kan den ovennævnte forbindelse eller et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt deraf forarbejdes med farmaceutisk indifferente, uorganiske eller organiske tilsætningsstoffer. Som sådanne tilsætningsstoffer kan der f.eks. til tabletter, dragées og hårdgelatine-kapsler anvendes lactose, majsstivelse eller derivater deraf, talk, stearinsyre eller saltene deraf.

Til blødgelatinekapsler er f.eks. vegetabiliske olier, voksarter, fedtstoffer samt halvfast og flydende polyoler egnede som tilsætningsstoffer.

Til fremstilling af opløsninger og sirupper er f.eks. vand, polyoler, saccharose, invertsukker og glucose egnede som tilsætningsstoffer.

Til injektionsopløsninger er f.eks. vand, alkoholer, polyoler, glycerol og vegetabiliske olier egnede som tilsætningsstoffer.

35 Til suppositorier er f.eks. naturlige eller hærdede olier, voksarter, fedtstoffer, halvflydende eller flydende

polyoler egnede som tilsætningsstoffer.

De farmaceutiske præparater kan desuden også indeholde konserveringsmidler, opløsningsformidlere, stabiliseringsmidler, fugtemidler, emulgeringsmidler, sødemidler, farve-
 5 midler, aromatiseringsmidler, salte til ændring af det osmotiske tryk, pufferstoffer, overtræksmidler eller antioxidanter. Præparaterne kan også indeholde andre terapeutisk værdifulde forbindelser.

Den her omhandlede forbindelse samt dens farmaceutisk
 10 anvendelige syreadditionssalte kan anvendes til bekæmpelse eller forebyggelse af depressive tilstande og parkinsonisme. Doseringen kan varieres inden for brede grænser og må naturligvis i hvert enkelt tilfælde tilpasses de individuelle givne forhold. I almindelighed vil en daglig dosis på fra
 15 ca. 10 til ca. 100 mg af en af disse forbindelser ved oral indgivelse være passende, idet dog den ovennævnte øvre grænse også kan overskrides, hvis dette skulle vise sig at være formålstjenligt.

Den foreliggende opfindelse forklares nærmere i de
 20 følgende eksempler.

EKSEMPEL A

Gelatinestikkapsler á 5 mg

Sammensætning

25	1. N-(2-aminoethyl)-pyridin- -2-carboxamid-dihydrochlorid	5,75 mg *)
	2. Mælkesukker, pulv.	80,25 mg
	3. Majsstivelse	40,00 mg
	4. Talk	3,60 mg
30	5. Magnesiumstearat	0,40 mg
	6. Mælkesukker, kryst.	<u>110,00 mg</u>
	Kapselfyldvægt	240,00 mg

Fremstillingsmetode:

35 1-5 blandes og sigtes gennem en sigte med en maskevidde på 0,5 mm. Derpå tilsættes 6, og der blandes. Denne

påfyldningsfærdige blanding fyldes i gelatinestikkapsler med en passende størrelse (f.eks. nr. 2) og med en enkeltfyldvægt på 240 mg.

5 *) svarer til 5 mg base

EKSEMPEL B

Tabletter á 5 mg

Sammensætning

10	1. N-(2-aminoethyl)-pyridin- -2-carboxamid-dihydrochlorid	5,75 mg *)
	2. Mælkesukker, pulv.	104,25 mg
	3. Majsstivelse	45,00 mg
	4. Polyvinylpyrrolidon K 30	15,00 mg
15	5. Majsstivelse	25,00 mg
	6. Talk	4,50 mg
	7. Magnesiumstearat	<u>0,50 mg</u>
	Tabletvægt	200,00 mg

20 Fremgangsmåde:

1-3 blandes og sigtes gennem en sigte med en maskevidde på 0,5 mm. Denne pulverblanding fugtes med en alkoholisk opløsning af 4 og æltes. Den fugtige masse granuleres, tørres og forarbejdes til en egnet kornstørrelse. 5, 6 og 7 sættes efter hinanden til det tørrede granulat og blandes. Den pressefærdige blanding presses til tabletter med en passende størrelse med en beregnet vægt på 200 mg.

*) svarer til 5 mg base

EKSEMPEL CGelatinestikkapsler á 10 mgSammensætning:

	1. N-(2-aminoethyl)-pyridin	
5	-2-carboxamid-dihydrochlorid	11,82 mg *)
	2. Mælkesukker, pulv.	74,18 mg
	3. Majsstivelse	40,00 mg
	4. Talk	3,60 mg
	5. Magnesiumstearat	0,40 mg
10	6. Mælkesukker, kryst.	<u>110,00 mg</u>
	Kapselfyldvægt	240,00 mg

Fremstillingsmetode:

1-5 blandes og sigtes gennem en sigte med en maskevidde på 0,5 mm. Derefter tilsættes 6, og der blandes. Denne påfyldningsfærdige blanding fyldes i gelatinestikkapsler med en passende størrelse (f.eks. nr. 2) og med en enkeltfyldvægt på 240 mg.

20 *) svarer til 10 mg base.

EKSEMPEL DTabletter á 10 mgSammensætning

25	1. N-(2-aminoethyl)-pyridin-	
	-2-carboxamid-dihydrochlorid	11,82 mg *)
	2. Mælkesukker, pulv.	103,18 mg
	3. Majsstivelse	40,00 mg
	4. Polyvinylpyrrolidon K 30	15,00 mg
30	5. Majsstivelse	25,00 mg
	6. Talk	4,50 mg
	7. Magnesiumstearat	<u>0,50 mg</u>
	Tabletvægt	200,00 mg

Fremgangsmåde:

1-3 blandes og sigtes gennem en sigte med en maskevidde på 0,5 mm. Denne pulverblanding fugtes med en alkoholisk opløsning af 4 og æltes. Den fugtige masse granuleres, 5 tørres og forarbejdes til en egnet kornstørrelse. 5, 6 og 7 sættes efter hinanden til det tørrede granulat og blandes. Den pressefærdige blanding presses til tabletter med en passende størrelse med en beregnet vægt på 200 mg.

10 *) svarer til 10 mg base.

P A T E N T K R A V.

1. N-(2-Aminoethyl)-pyridin-2-carboxamid og denne
forbindelses farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte til
anvendelse som terapeutisk virksomme stoffer, især som anti-
5 depressive midler eller anti-Parkinsonmidler.

2. Lægemiddel, især antidepressivt middel eller anti-
-Parkinsonmiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det inde-
holder N-(2-aminoethyl)-pyridin-2-carboxamid eller et far-
maceutisk anvendeligt syreadditionssalt deraf og et terapeu-
10 tisk indifferent tilsætningsstof.